

# Wearing-off 현상을 경험하는 파킨슨병 환자에서 엔타카폰의 효과 및 안정성: 다기관 무작위 위약비교 이중맹검 연구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과, 서울대학교 의과대학 신경과학교실\*, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신경과†, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과‡, 동아대학교 의과대학 신경과학교실§

임주혁 이준균 정선주 전범석\* 조진환\* 이명식† 조은경† 이원용‡ 이은아‡ 김재우§ 이명중

## Efficacy and Safety of Entacapone in the Patients with Parkinson's Disease Experiencing Wearing-off Phenomenon: Multicenter Randomized Placebo-controlled Double Blind Study

Joo-Hyuk Im, M.D., Joon-Kyoon Lee, M.D., Sun Ju Chung, M.D., Beom S. Jeon, M.D.\*, Jin Hwan Cho, M.D.\*, Myung Sik Lee, M.D.†, Eun Kyoung Cho, M.D.†, Won Yong Lee, M.D.‡, Eun Ah Lee, M.D.‡, Jae Woo Kim, M.D.§, Myoung C. Lee, M.D.

Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul;

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine\*, Seoul;

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine†, Yonsei Severance Hospital, Seoul;

Department of Neurology, Sungkyunkwan University School of Medicine‡, Samsung Medical Center, Seoul;

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine§, Busan, Korea

**Background:** The purpose of this study was to assess the efficacy and safety of entacapone, a catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor in Parkinson's disease (PD) patients with wearing-off phenomenon.

**Methods:** A total of 197 PD patients were included in this 2-month multi-center, randomized, placebo-controlled, double blind, parallel-group study. After a 2-week screening period, each patient was randomly allocated to receive either entacapone (n=98) or placebo (n=99) as an adjunct to levodopa. The efficacy was evaluated with the changes of "on" and "off" time percentage while awake, the reduction of the levodopa dose, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), and the clinical global impression (CGI) by the examiner.

**Results:** The percentage of "on" time increased by 9.4±18.0% in the entacapone group, 7.4±15.6% in the placebo group. The percentage of "off" time was reduced by 8.6±16.9% in the entacapone group, 6.6±18.2% in the placebo group. These parameters did not show a statistical significance between the two groups. However, the levodopa dose was significantly reduced in the entacapone group (51.6±154.5 mg/day) compared with the placebo group (0.7±130.0 mg/day) ( $p=0.009$ ). The total and motor scores of the UPDRS were significantly decreased in the entacapone group ( $p=0.039$ ,  $p=0.017$ , respectively). The most common adverse drug reactions in the entacapone group were urine discoloration (22%), dyskinesia (13%), dizziness (7%).

**Conclusions:** Entacapone was a safe and well-tolerated drug. Although the changes of "on" and "off" time were not significant, entacapone showed an overall significant beneficial effect in the PD patients with wearing-off phenomenon.

J Korean Neurol Assoc 23(2):206-214, 2005

Received July 29, 2004 Accepted September 6, 2004

\* Joo-Hyuk Im, M.D.

Department of Neurology, Asan Medical Center  
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea  
Tel: +82-2-3010-3440 Fax: +82-2-474-4691

E-mail: jhim@amc.seoul.kr

\* This study was supported by Novartis Korea, Seoul, Korea.

**Key Words:** Parkinson's disease, Entacapone, Wearing-off phenomenon, Motor fluctuation

## 서 론

1960년대 후반부터 레보도파는 파킨슨병 증상의 조절 효과가 가장 큰 약물이다. 그러나 병이 진행되면서, 레보도파를 장기 복용한 환자의 약 반수에서 운동동요(motor fluctuation), 이상운동증(dyskinesia) 등의 운동합병증을 경험한다.<sup>1,2</sup> 레보도파 치료와 연관된 운동동요 중 가장 흔한 것은 다음 번 레보도파를 복용하기 전에 파킨슨병의 증상이 나타나거나 심해지는 “wearing-off” 현상이다. 이 현상은 레보도파의 혈중 농도가 낮아지는 것과 부분적으로 연관이 있어서<sup>3</sup> 레보도파의 대사를 억제함으로써 안정시킬 수 있다. 현재 사용중인 레보도파제제는 레보도파와 말초 부위에서 탈카르복실작용(decarboxylation)을 억제하는 dopa decarboxylase (DDC) 억제제(dopa decarboxylase inhibitor, DDCI)와의 혼합제제이다. 이를 복용하면 말초에서 catechol-O-methyltransferase (COMT)에 의한 레보도파의 대사가 항진된다.<sup>4,5</sup> COMT에 의한 레보도파의 대사 산물은 3-O-methyldopa (3-OMD)로서 이는 도파민 합성에는 쓰이지 않고, 레보도파의 혈관뇌장벽(blood-brain barrier) 통과를 경쟁적으로 억제한다. 따라서 위장관 및 말초에서 COMT를 억제할 경우 더 많은 양의 레보도파가 뇌에 흡수되어 도파민의 전구물질로 이용될 수 있다.<sup>6,7</sup>

엔타카폰(entacapone)은 선택적이고 가역적인 COMT 억제제로 혈관뇌장벽을 통과하지 않고 말초에서 작용한다.<sup>8</sup> 엔타카폰은 레보도파/DDCI 제제와 같이 투여할 경우 레보도파의 제거 반감기(elimination half life)를 연장시켜서 레보도파의 혈중 농도 감소를 지연시킨다.<sup>9-13</sup> 이 때 엔타카폰은 레보도파의 혈중 최고 농도(Cmax)나 최고 농도에 이르는 시간(tmax)에는 영향을 미치지 않는다. 예비적 임상 연구에서는 레보도파제제와 함께 엔타카폰을 투여하였을 때 운동동요가 있는 파킨슨병 환자에서 레보도파의 치료 효과 기간이 연장되었다고 보고된 바 있다.<sup>9-11,13,14</sup> 이후 6개월간의 위약대조 임상 연구에서도 엔타카폰은 대조군과 비교하여 “on” 기간을 유의하게 증가시키고 “off” 기간을 유의하게 감소시킴으로써 파킨슨병에서 생기는 운동 동요를 감소시키는 효과가 있다는 것이 알려졌다.<sup>15,16</sup>

이러한 연구 결과들을 토대로 본 시험에서는 레보도파/DDCI 제제로 치료 중이고 “wearing-off” 현상이 있는 한국인 파킨슨병 환자에서 엔타카폰을 병용 투여하여 엔타카폰의 유효성과 내약성을 위약과의 이중맹검 임상시험으로 평가하고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

모두 197명의 환자가 본 임상 연구에 참여하여(엔타카폰 치료군 98명, 위약군 99명), 이 중 175명이 연구의 전 과정을 완료하였다(치료군 87명, 위약군 88명). 본 연구는 5개 의료기관에서 수행되었고, 각 기관의 IRB (institutional review board)로부터 승인을 받았으며 헬싱키 선언의 지침을 따랐다. 환자 개개인에게 임상 연구의 내용을 구두 및 서면으로 설명한 후 서면 동의를 받았다.

본 연구의 대상 환자 선정 기준은 다음과 같다. 1) 레보도파 치료에 효과가 있는 파킨슨병 환자, 2) 최근 3개월 이상 하루에 2회 이상의 “wearing-off” 현상을 경험하는 환자, 3) 하루 평균 적어도 총 2시간 이상의 “off” 기간을 경험하는 환자, 4) “on” 상태에서 평가한 modified Hoehn and Yahr stage<sup>17</sup>가 2에서 4 단계인 환자, 5) 적어도 하루에 세 번 이상 레보도파/DDCI제제를 복용하는 환자. 레보도파/DDCI제제는 levodopa/carbidopa 및 levodopa/benserazide 등의 표준형 약제와 서방형제제를 포함하였다. 또한 레보도파제제와 더불어 아만타딘(amantadine), 항콜린제제(anticholinergics), 셀레길린(selegiline), 도파민 효능제(dopamine agonist) 등의 파킨슨 약물 복용은 모두 허용하되 시험 시작 전 최소한 30일 이상 일정 용량으로 복용한 경우에만 포함하였다. 한편 임상적으로 비특이성 혹은 속발성 파킨슨증(atypical or secondary parkinsonism)이 의심되거나 치매, 우울증 등의 중요 정신 질환, 파킨슨병 이외의 심각한 신경계 질환, 임상적으로 유의한 전신 질환이 동반되어 있는 경우, 시험 시작 전 30일 이내에 신경이완제(neuroleptic agents), 셀레길린을 제외한 단아민산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor) 등을 복용한 환자들은 대상에서 제외하였다.

### 2. 전반적인 연구 계획

본 연구는 평행군(parallel-group), 무작위(randomized), 위약비교(placebo-controlled), 이중맹검(double-blind)으로 진행되었다. 환자들에게 엔타카폰 혹은 위약을 8주간 투여한 후 평가하도록 계획하였다. 1차 방문 시 선정 기준에 적합한 환자를 대상으로 동의서를 작성하였다. 2주간의 선별 기간(screening period) 동안 대상 환자들은 레보도파/DDCI 제제 및 기타 파킨슨병 약물을 일정하게 유지하였다. 레보도파/DDCI 제제는 서방형제제도 허용하였다. 2차 방문에서 환자들은 무작위 배정을 통해 엔타카폰 혹은 위약을 배정받았다. 치료군 배정은 블록의 크기를 4로 하여 난수표를 이용한 균형화 층화블록 무작위 배정방법(balanced stratified block randomization)을 사용하였다. 연구 기간 동안 환자 및 연구자가 어느 환자군에 배정되었는지 알 수 없도록 하였다.

총 8주간 시험 약물을 투여한 후 효과 및 안전성에 대한 평가를 하였다.

### 3. 치료 및 추적

치료군 혹은 대조군으로 무작위 배정된 환자들은 2차 방문 다음날 아침부터 200 mg 엔타카폰정 혹은 이와 외형과 내형이 동일한 위약을 레보도파/DDCI제제와 함께 복용하였다. 실험 약제는 최대 1일 8회, 엔타카폰정을 1,600 mg/day까지 투여하였다. 엔타카폰 투여 후 운동이상증, 오심, 구토, 환각 등 도파민성 이상 반응이 생기는 경우에는 레보도파의 용량을 조정하였다. 연구자는 환자의 반응에 따라 레보도파의 투여 회수를 줄이거나 매회 투여 용량을 낮추어 총 1일 레보도파 용량을 10~30% 정도까지 줄일 수 있도록 하였다. 마찬가지로 연구자는 환자의 운동 증상을 조절하기 위하여 필요에 따라 레보도파의 용량을 올릴 수도 있게 하였다. 레보도파 용량은 레보도파의 투여 회수를 늘리거나 매회 투여 용량을 증가할 수 있으며 이는 약물에 대한 환자 반응을 고려하여 담당 연구자가 결정하였다. 그러나 레보도파/DDCI 제제 이외의 파킨슨병 치료 약물은 시험 기간 동안 일정 용량을 유지하도록 하였다. 연구자들은 레보도파/DDCI 제제의 용량이 변할 때마다 증례기록지에 기록하였다.

시험 기간 동안 총 6차례 방문이 계획되었다. 1차 방문 시에 인구학적 자료 및 병력 수집, 이학적검사, 활력 징후, 심전도, 전체혈구계산(CBC), 혈청화학검사, 요검사 등을 하고 환자일기 작성 요령을 교육하였다. 2차 방문은 1차 방문 2주 후로서 투약 전 기초 상태를 평가하고 환자군을 배정한 후 시험 약물을 배부하여 다음날 아침부터 복용하도록 하였다. 시험 약물을 복용한 후 각각 1, 2, 4, 8주 후에 3차부터 6차 방문이 이루어졌다. 전화 연락을 이용한 3차 방문을 제외하고 2차, 4차, 5차 및 6차 방문 시에 임상적 평가를 하였다.

임상적 평가는 활력징후, 통합파킨슨병평가지수(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS),<sup>18</sup> "on" 상태에서 연구자의 전반적인 평가(global clinical impression)를 함으로써 이루어졌다. 매 방문 1주일 전부터 환자로 하여금 표준화된 환자일기를 작성하도록 하였다. 환자일기장에는 "on", "off", 취침 상태 등을 매 30분마다 표시하게 하였다. "on" 상태는 레보도파의 효과가 뚜렷하여 파킨슨병의 증상이 호전된 상태(예를 들어 비교적 편하게 움직일 수 있어서 독립적인 생활이 가능한 상태), "off" 상태는 레보도파의 효과가 사라져서 파킨슨병의 증상이 악화된 상태(예를 들어 쉽게 거동하지 못하는 상태)로 각각 정의하였다. 환자일기는 환자 본인이 직접 작성하는 것을 원칙으로 하되 직접 작성하기 어려운 경우 보호자의 도움을 받을 수

있도록 하였다.

시험 약물 투여 후 매 방문 시마다 복용하고 남은 시험 약물의 개수를 확인하여 약물의 순응도(compliance)를 평가하였다.

### 4. 평가

일차 유효성 평가변수(primary efficacy parameters)는 깨어있는 시간에 대해 백분율로 표시된 "on" 및 "off" 기간의 변화로 하였다. "on" 및 "off" 기간은 방문 예정일 전 1주일간 기록된 환자일기에서 특별한 일정이나 평상시와 다른 스트레스가 있었던 날을 제외하고, 일상적인 또는 이에 가까운 3일을 정하여 평균치로 산출하였다. 깨어있는 시간에 대한 백분율은 "on" / "off" 기간 비율 = 3일간 "on" / "off" 시간의 합 ÷ 3일간 깨어있는 시간의 합 × 100(%)으로 정하였다. 초회 레보도파/DDCI제제 투여 전에 발생한 이른 아침 "off" (early morning off) 기간은 깨어있는 시간으로도 "off" 기간으로도 간주하지 않았다.

이차 유효성 평가변수는 보정된 레보도파의 일일 투여 용량의 변화, UPDRS 총점 및 I, II, III 각 부분별 점수, 연구자의 전반적 평가 등이었다. 현재 국내에서 사용중인 레보도파/DDCI 제제는 크게 표준형과 서방형으로 분류되는데 서방형 제제인 시네메트 CR<sup>TM</sup> (한국 MSD)정과 마도파 HBS<sup>TM</sup> (한국 로슈)정은 표준형 제제에 비하여 생체 이용률이 낮다.<sup>19,20</sup> 따라서 서방형의 레보도파/DDCI 제제를 병용하는 경우에는 이를 고려하여 레보도파의 일일 용량을 보정하였다. 시네메트 CR<sup>TM</sup>의 경우 투여된 레보도파 용량의 70%, 마도파 HBS<sup>TM</sup>의 경우 60%로 각각 환산하였다.

연구자의 전반적 평가는 시험 약물을 복용하기 전과 비교하여 환자의 개선도를 연구자의 주관적 판단에 따라 8단계로 평가하였다. 이 평가는 제 2, 4, 5, 6차 방문 시에 실시되었는데 매 방문 시마다 동일한 연구자가 평가하였다.

안전성 평가 항목은 이상 반응 발생 유무, 검사실 검사, 활력 징후, UPDRS IV부의 A, B, C 항목 등이었다. 이상 반응의 정보는 환자의 보고나 연구자의 질문, 이학적검사, 검사실 검사 등의 방법을 통해 얻었다. 반응명, 발현 기간, 중증도, 시험 약물 투여 변경 유무, 이상 반응 치료 유무, 투약과의 관련성, 이상 반응의 결과에 대해 판정 기준에 따라 평가하였다. 검사실 검사 평가는 재단법인 서울의과학연구소 서울임상병리검사센터(SCL)에 의뢰하여 모든 연구 기관의 검체를 통합하여 실시하였다. 제1차 및 6차 방문 그리고 중도 탈락 시에 검사하였고 항목은 전체혈구계산(CBC), 혈청화학검사, 요검사 등이었다. 엔타카폰이 요를 착색시킬 수 있으므로 연구자는 요 검체의 외형을 관찰하지 못하게 하였다. 활력 징후는 전화 방문을 제외한 매 방

문 시 측정하였고, 혈압과 맥박을 5분간 누운 상태에서 그리고 3분간 기립 후에 각각 측정하였다. UPDRS IV-A, B, C 각 항목을 2차 및 6차 방문 시에 평가하여 점수 변화를 비교하였다.

## 5. 통계

치료군과 위약군 간의 동질성을 검정하기 위한 기초 평가 시의 각종 정보와 인구학적 특성들은 연속 변수에 대한 이표본 t-검정(two-sample t-test)과 범주형 변수에 대한 카이제곱 검정( $\chi^2$  검사)을 사용하였다.

유효성 분석은 무작위로 시험약물을 배정받은 모든 환자를 대상으로 ITT (intention-to-treat) 분석 결과를 근간으로 하였다. 일차 유효성 평가변수에 대한 분석은 시험 약물 투여 후 2주, 4주, 8주 시점에서 투여 전과 비교한 “on” 및 “off” 기간 백분율의 평균 변화량을 치료군과 위약군 간에 반복측정자료 분산분석법(repeated measured ANOVA)을 이용하여 비교하였다. 군 간 효과(group effect), 시간 효과(time effect), 기관

효과(institution effect) 등을 고려하여 분석하였으며, 다기관 임상시험이므로 시험 기관에 따른 치료 효과의 차이(교호작용, interaction effect)를 평가하였다. 유의한 교호작용이 있을 경우 이를 보정하여 시험약과 위약의 치료 효과 차이를 평가하였다.

이차 유효성 평가변수 중 레보도파 일일 투여 용량의 변화에 대한 분석은 일차 유효성 평가변수 분석과 같은 방법으로 통계 처리하였다. UPDRS 총점 및 I, II, III 각 부분별 점수의 변화는 이표본 t-검정(two-sample t-test)으로 분석하였으며, 연구자의 전반적 평가는  $\chi^2$  검사를 이용하여 평가하였다.

안전성 평가 항목 중 이상 반응의 발생 유무, 검사실 검사와 활력 징후 등은 각 방문 시점 및 중도 탈락 시점에서  $\chi^2$  검사 및 Fisher의 직접확률법을 이용하여 두 군 간의 차이를 비교하였다. 또한 UPDRS 제IV부 A, B, C 항의 점수는 시험 약물 투여 전과 투약 8주 후 각각 측정하여 각 군에서의 점수 변화를 모수적 및 비모수적 분산분석법을 이용하여 분석하였다.

**Table 1.** Subjects characteristics at baseline

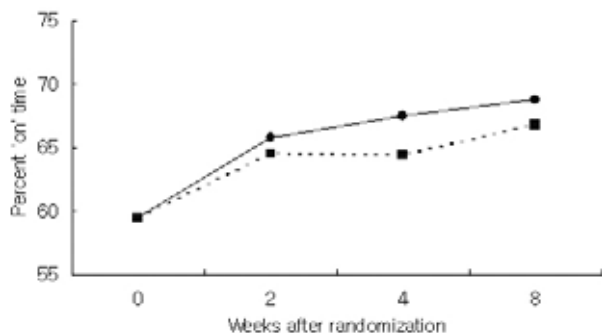
	Entacapone (n=98)	Placebo (n=99)	Significance
Male : Female	38 : 60	41 : 58	N.S.
Age (mean $\pm$ SD) (years)	57.2 $\pm$ 9.7	56.8 $\pm$ 9.7	N.S.
Height (mean $\pm$ SD) (cm)	161.7 $\pm$ 7.0	161.5 $\pm$ 7.3	N.S.
Weight (mean $\pm$ SD) (kg)	60.2 $\pm$ 9.6	58.1 $\pm$ 8.7	N.S.
AntiPD medications			
Levodopa			
Sinemet™ (%)	33.7	36.4	N.S.
Sinemet CR™ (%)	36.7	33.3	N.S.
Madopar™ (%)	57.1	80.8	N.S.
Madopar HBS™ (%)	15.3	18.2	N.S.
Dopamine agonist			
Bromocriptine (%)	26.5	28.3	N.S.
Lisuride (%)	4.1	3.0	N.S.
Pergolide (%)	38.8	51.5	N.S.
Amantadine (%)	38.8	48.5	N.S.
Anticholinergics (%)	11.2	12.1	N.S.
Selegiline (%)	42.9	55.6	N.S.
Hoehn & Yahr stage			
2	38 (38.8%)	42 (42.4%)	N.S.
2.5	36 (36.7%)	41 (41.4%)	
3	15 (15.3%)	13 (13.1%)	
4	9 (9.2%)	3 (3.0%)	
Disease duration (months)	97.3 $\pm$ 50.8	91.9 $\pm$ 39.9	N.S.
Activities of daily living	79.1 $\pm$ 12.9	82.5 $\pm$ 10.8	p=0.05
Levodopa dose frequency	3.8 $\pm$ 1.0	3.8 $\pm$ 1.2	N.S.
Daily levodopa dose (mg/day)	823.5 $\pm$ 360.8	751.9 $\pm$ 346.6	N.S.
Duration of levodopa Tx (months)	67.6 $\pm$ 38.7	65.7 $\pm$ 36.7	N.S.

N.S.; statistically not significant

**Table 2.** Main efficacy parameters at baseline and the final visit

	Entacapone		Placebo		Significance
	Baseline	Final	Baseline	Final	
Percent "on" time (%)	59.5±11.4	68.8±19.6	59.5±12.3	66.8±15.7	N.S.
Percent "off" time (%)	41.2±13.4	32.6±18.8	40.9±12.2	34.3±16.7	N.S.
"On" time (hours)	9.4±2.3	10.7±3.1	9.4±2.2	10.6±2.7	N.S.
"Off" time (hours)	6.5±2.2	5.0±2.8	6.4±2.0	5.4±2.5	N.S.
Daily levodopa dosage (mg/day)	724.8±305.1	673.2±317.7	677.0±303.1	676.3±330.6	$p=0.009$
UPDRS					
Total	42.0±18.2	37.9±17.2	37.1±14.3	35.3±14.5	$p=0.039$
I. Mentation	2.6±1.7	2.5±1.6	2.5±1.7	2.5±1.8	N.S.
II. ADL	13.2±7.3	12.4±7.2	12.0±5.5	11.4±5.7	N.S.
III. Motor	26.3±11.8	23.0±11.1	22.7±9.6	21.5±9.6	$p=0.017$

N.S.; statistically not significant



**Figure 1.** Percentage of awake time spent in the 'on' condition during the trial. Treatment differences are not statistically significant at each visit 2, 4, and 8 weeks after randomization.

●; Entacapone, ■; placebo.

## 결 과

### 1. 시험군 간 기초 자료

본 임상 연구에 참가한 197명(치료군 98명, 위약군 99명)의 환자 중 남자는 79명(40.1%), 여자가 118명(59.9%)이었다. 성비, 연령, 신장, 체중 등의 인구학적 자료는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1). 파킨슨병과 연관된 기초 자료도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 단지 일상생활능력(ADL)은 치료군이 위약군에 비하여 유의하게 낮은 점수를 보였다( $p=0.05$ ). 또한 파킨슨병 외에 과거에 앓았거나 현재 진행 중인 기타 질환을 조사한 결과, 치료군에서 16명(16.3%)이 25건, 위약군에서는 17명(17.2%)의 환자가 24건의 병력을 보유하고 있어 군 간 차이는 유의하지 않았으며, 대상 환자 선정 기준에 위

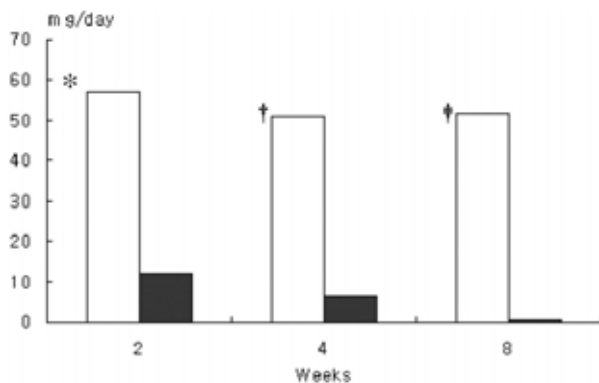
배되는 병력을 가진 환자는 없었다.

### 2. 일차 유효성 평가변수

일차 유효성 평가변수는 깨어있는 시간 중 "on" 및 "off" 기간 백분율의 평균 변화량이다. 시험군 간 효과와 기관 효과의 교호작용을 평가한 결과 유의성이 없어 교호작용 없이 주효과 모형으로 군 간 효과를 분석하였다. 기초 상태와 비교하여 최종 평가 시 "on" 기간 백분율은 치료군에서 9.4%, 위약군에서 7.4% 각각 증가하여 치료군에서 더 많이 증가하였으나 이러한 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 2, Fig. 1). 시간으로 계산된 "on" 기간은 치료군과 위약군에서 각각 하루 평균 1.4시간, 1.2시간 증가하여 치료군에서 좀더 증가되는 경향을 보였으나 역시 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다. "Off" 기간 백분율은 치료군에서 8.6%, 위약군에서 6.6% 감소하여 치료군에서 호전되는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). 그러나 투약 4주 후에 평가한 "off" 기간 백분율의 변화는 두 군 간에 경계 수준의 유의한 차이를 보였다( $p=0.056$ ). 시간으로 계산된 "off" 기간의 변화는 치료군에서 평균 1.5시간, 위약군에서 1.0시간이 각각 감소하였으나 역시 통계적으로 유의한 차이는 아니었다.

### 3. 이차 유효성 평가변수

레보도파의 일일 평균 투여 용량은 최종 방문 시 치료군에서 51.6 mg 감소하였고, 위약군에서는 0.7 mg 감소하였다(Table 2). 이러한 차이는 통계학적으로 유의하였고( $p=0.009$ ), 이는 최종 방문 시뿐만 아니라 투약 2주 및 4주 후에도 유의하였다



**Figure 2.** Reduced daily levodopa dose at weeks 2, 4, and 8 weeks after randomization. The daily levodopa dose is significantly reduced at each visit. (\* $p=0.004$ , † $p=0.012$ , † $p=0.009$ , respectively). Open bars; entacapone, filled bars; placebo.

(각각  $p=0.004$ ,  $p=0.012$ , Fig. 2).

최종 관찰 시점인 투약 8주 후에 측정된 UPDRS 총점의 변화는 치료군 4.1점, 위약군 1.8점이 각각 감소하여 치료군이 위약군에 비하여 통계학적으로 유의하게 호전되었다( $p=0.039$ , Table 2). UPDRS의 각 부분별 점수로서 I부 정신, 행동 및 정서, II부 일상생활능력에서는 유의한 차이가 없었지만 III부 운동기능검사에서는 치료군이 3.3점, 위약군이 1.1점 감소하여 유의한 차이를 보였다( $p=0.017$ ).

연구자의 전반적 평가는 투약 2주 및 4주 후에는 치료군이 위약군보다 통계적으로 유의하게 호전되는 경향을 보였으나(각각  $p=0.025$ ,  $p<0.001$ ), 최종 방문 시점인 8주 때에는 이러한 유의한 차이가 없었다(Table 3). 그러나 8주 시점에서 뚜렷하게 개선된 환자와 어느 정도 개선된 환자가 치료군에서 각각 13명(13.3%), 20명(20.4%)으로 위약군의 7명(7.1%), 12명(12.1%)보다 많은 분포를 보였다( $p=0.021$ ).

**Table 4.** Most frequently reported adverse events\*

	Entacapone (n=98)	Placebo (n=99)
Urine discoloration	22	0
Dyskinesia	13	5
Dizziness	7	3
Nausea/vomiting	5	3
Insomnia	5	0
Worsened PD	4	1
Hallucination	4	0
Dry mouth	4	1
Abdominal discomfort	3	2
Headache	2	6

\*more than 3 percent in each group

#### 4. 이상 반응

시험 기간 중 치료군에서는 49명에서 117건, 위약군에서는 35명에서 60건의 이상 반응이 각각 발생하였다. 각 군에서 비교적 호발하였던 이상 반응들을 Table 4에 기술하였다. 가장 많이 발생한 이상 반응으로는 소변색의 변화 22건, 이상운동증의 발생 또는 악화 18건, 어지럼증 10건, 두통 8건, 오심/구토 8건, 파킨슨병 증상의 악화 5건, 수면장애 5건 등의 순이었다(Table 4). 위약군과 비교하여 치료군에서 소변색의 변화, 이상운동증, 수면장애, 혼동/환각 등이 유의하게 많이 발생하였다( $p<0.05$ ). 발생한 이상 반응 177건의 대부분이 중등도 이하의 비교적 경미한 이상 반응이었고, 투약과의 관련성이 의심되거나 있다고 평가된 이상 반응은 치료군에서 97건, 대조군에서 29건이었다. 이상 반응으로 인하여 중도 탈락한 환자는 치료군에서 1명, 대조군에서 5명이었다.

심각한 부작용(serious adverse event)은 치료군에서 3예, 대조군에서 1예 발생하였다. 이 중 약물과 연관된 것은 치료군에서 1예뿐이었으며 시험약 투여 후 환각이 발생하여 약물 조절 후 호전된 경우였다.

**Table 3.** Distribution of the investigator's clinical global impression on the responses at weeks 2, 4, and 8

	Week 2		Week 4		Week 8	
	Entacapone	Placebo	Entacapone	Placebo	Entacapone	Placebo
Much improved	10	1	11	4	13	7
Moderately improved	17	14	21	6	20	12
Slightly improved	24	21	22	22	16	21
No change	38	52	35	56	35	46
Slightly worsened	6	10	6	10	10	10
Moderately worsened	1	1	2	1	3	3
Much worsened	0	0	0	0	0	0
Can't be evaluated	2	0	1	0	1	0
Significance	0.025		<0.001		0.306	

검사실 검사 항목별 평가 결과 혈중 콜레스테롤과 요단백, 요나이트라이트를 제외한 모든 항목에서 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 콜레스테롤의 경우 시험 약물 투여 전 시점에서 치료군에서 14명, 위약군에서 28명이 정상 범위를 벗어났으나 ( $p=0.016$ ), 시험 종료 시에는 두 군 간의 차이는 없었고( $p=0.05$ ), 정상 범위를 벗어난 환자들에서 시험 전후의 콜레스테롤과 요단백, 요나이트라이트는 임상적으로 유의하지 않은 수준에서 증가 또는 감소되었다.

매 방문 시 와위 및 기립 후 혈압과 맥박을 측정하여 두 군 간의 차이를 비교하였다. 최초 방문 시와 2차 방문 시에 수축기 혈압이 두 군 간에 유의한 차이가 있었으나 정상 혈압 범위에 속하므로 임상적인 의미는 없었다. 기타 방문 시에는 혈압과 맥박의 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

UPDRS IV부의 A, B, C 각 항목의 점수 및 합계에서도 투약 전과 투약 후 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

본 연구는 레보도파제제 투여 중 발생한 운동동요 특히 “wearing-off” 현상을 경험하고 있는 한국인 파킨슨병 환자를 대상으로 COMT 억제제인 엔타카폰의 유효성 및 안전성을 위약과 비교, 평가하기 위하여 다기관에서 이중맹검법으로 실시하였다. 본 연구에서는 “on” 및 “off” 기간의 변화가 호전되는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다. 그러나 그 외의 평가 변수는 유의하게 호전되어 전반적으로는 엔타카폰이 “wearing-off” 현상을 경험하는 파킨슨병 환자에서 레보도파/DDCI제제와의 병용요법으로서 증상 조절에 도움이 되고, 내약성(tolerability)에도 별 문제가 없다는 결과를 보였다.

또한 실제의 임상적 상황에서 엔타카폰의 유용성을 평가하였다는 점에서 본 연구의 임상적 의의가 있다. 즉 임상 실제와 같이 레보도파/DDCI제제 외에도 도파민작용제, 항콜린제제, 아만타딘, 셀레길린 등 거의 모든 파킨슨병 치료 약물의 투여를 허용하였고, 최대한의 약물 치료에도 불구하고 운동동요를 경험하고 있는 환자도 대상으로 포함하였다. 실제로 대상 환자의 76%가 운동동요 조절을 위하여 레보도파/DDCI제제와의 병용요법으로 도파민 효능제를 복용하고 있었다.

이전의 임상 시험에서 엔타카폰은 “on” 기간을 증가시키고 일상생활능력을 증진시키는 것으로 보고된 바 있다.<sup>9-11,13,15,16,21-27</sup> 그러나 본 연구에서는 일차유효성 변수로서 “on” 및 “off” 기간의 백분율 변화가 치료군과 위약군 간에 유의한 차이를 보이지 않았는데 이는 치료군에서 치료 효과가 떨어져서 나타난 것이라기 보다는 위약군이 최종 평가 시 호전되는 경향에 의한 것이

었다. 실제로 치료군에서 보였던 “on” 기간 백분율의 변화(9.4% 증가)는 이전에 Parkinson Study Group 및 Rinne등이 보고한 각각 9.3%, 6.7% 증가된 변화와 비슷하였다.<sup>15,16</sup> 그리고 “off” 기간 백분율의 변화(8.6% 감소) 역시 같은 연구에서 보고된 9.0%, 6.7% 감소 변화와 별 차이가 없었다. 그러나 같은 연구에서는 위약군에서 “on” 기간 백분율의 변화가 각각 2% 미만이었다.<sup>15,16</sup> 따라서 본 연구의 일차 유효성 평가지표가 양 군 간 유의한 차이를 보이지 않았던 이유는 예상하지 못했던 강력한 위약 효과(placebo effect)가 그 원인이라고 할 수 있다. 파킨슨병을 진료하는 의사와 환자 간의 긴밀한 관계, 연구 종료 후 필요에 따라 엔타카폰을 연장 투여할 수 있다는 기대 심리 등이 최종 평가 시에 발생한 placebo effect에 관여하였을 것으로 추정할 수 있다.

이와 같은 위약 효과는 연구자의 전반적 평가에도 영향을 미쳤다. 즉, 연구자에 의한 전반적 평가에서 투약 후 2주 및 4주 시점에서는 치료군이 위약군보다 유의하게 호전되는 경향을 보였으나 8주에는 이러한 유의한 차이가 없어졌다. 이는 위약군에서 최종 평가에 호전된 것으로 분류된 환자가 늘어났기 때문이었으며, 이 역시 위약 효과가 작용한 것이라고 판단하였다. 전반적 평가를 유효성 평가변수로 사용한 이전의 이중맹검 연구에서는 모두 엔타카폰 치료군이 위약군에 비하여 호전되는 결과를 보고한 바 있다.<sup>15,16,28</sup>

“On” 및 “off” 기간의 평가를 환자일기에 의존하여 측정하는 방법의 신뢰성에도 문제가 제기될 수 있다. 30분마다 표기하는 방식의 환자일기가 환자의 나이, 교육 수준, 병에 대한 이해도에 따라 환자 간의 일치도가 떨어질 수 있다.<sup>28</sup> 본 연구에서는 이러한 문제를 극복하기 위하여 연구 시작 시점에서 대상 환자에게 충분한 교육을 하였으며, 필요에 따라 가족으로 하여금 일기를 작성하도록 하였다. 치료군에서 “on” 및 “off” 기간의 변화가 이전의 연구와 비슷하다는 점을 고려한다면<sup>15,16</sup> 본 연구에서 환자일기에 의존한 평가 방법에 오류가 있었다기 보다는 위약 효과가 연구 결과에 영향을 주었다고 분석할 수 있다. 그러나 향후 파킨슨병 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 환자일기에 의존한 평가 방법을 일차 유효성 평가변수로 이용하는 것은 신중히 검토할 필요가 있다.

예기치 못했던 강력한 위약 효과가 발생한 경우 유효성의 평가는 이차 유효성 평가변수로부터 얻어질 수 있다. 본 연구에서는 레보도파 일일 용량의 변화, UPDRS 총점 및 III부 부분 점수 등의 이차 유효성 평가변수가 위약군에 비하여 치료군에서 유의하게 호전되는 경향을 보여 엔타카폰의 유효성을 뒷받침하였다. 엔타카폰을 비롯한 파킨슨병 약제의 치료 효과를 입증하기 위하여 레보도파 일일 용량의 변화<sup>29,30</sup>나 UPDRS 점수의

변화<sup>21,23,27</sup>를 일차 유효성 평가변수로 사용하는 임상 연구도 있으므로 이러한 분석이 가능하다.

비교적 짧은 8주 간의 투약 기간 동안 레보도파의 용량이 감소된 것이 임상적 의의가 있는가 하는 의문이 제시될 수 있다. 그러나 6개월에서 12개월 동안 비교적 장기간 엔타카폰을 투여한 임상 연구 결과들에서 투약 초기에 레보도파를 감량할 수 있고 이러한 감량 효과가 지속되었다고 보고되었다.<sup>15,16,24,25</sup> 따라서 본 연구에서 나타난 레보도파의 감량 효과에 임상적 의의를 부여할 수 있다.

UPDRS는 파킨슨병의 중증도를 객관적으로 수치화한 것으로 파킨슨병의 임상 연구에서 가장 보편적으로 쓰이는 평가 방법이다. 본 연구에서 UPDRS 총점 및 III부 부분 점수가 유의하게 호전되어 이전의 임상 연구와 같은 결과를 보였다.<sup>15,16,22,24-26,28</sup>

특히 UPDRS III 부분은 운동기능검사에 해당하는 것으로 파킨슨병 증상의 변화를 가장 객관적으로 반영할 수 있는 항목이다. 따라서 UPDRS III의 부분 점수가 유의하게 호전되었다는 것은 임상적으로 의미 있는 결과라고 할 수 있다.

이전의 일부 임상 연구에서 시험 약물의 투약 기간에 이어 시험 약을 끊고, 복용 중지 기간을 가진 후 다시 악화되는 정도를 임상적으로 평가함으로써 엔타카폰의 치료 효과를 보고한 바 있다.<sup>16,25-27</sup> 그러나 본 연구에서는 시험 약물의 복용 중지 기간 후 평가는 계획하지 않았으므로 이에 대한 자료는 제시할 수 없다.

초기 엔타카폰 임상 시험에서는 서방형의 레보도파/DDCI제제의 복용을 허용하지 않았는데<sup>13,15,16,21</sup> 본 연구에서는 이를 허용하였다. 그러나 서방형제제의 사용을 허용한 이후의 임상 연구들에서도 엔타카폰의 유효성이 보고된 바 있으므로 서방형제제의 허용이 본 연구 결과에 미친 영향은 없다고 본다.<sup>22-28</sup>

안전성 측면에서 위약군에 비하여 치료군에서 일부 이상 반응의 발생률이 높았으나 소변의 착색 현상을 제외하면 대부분 레보도파의 약리작용이 증대되어 나타난 도파민계 부작용으로 설명할 수 있었다. 대부분의 이상 반응은 중등도 이하의 정도로서 저절로 혹은 레보도파제제의 용량을 감소함으로써 호전되었다. 비도파민계 부작용 중 비교적 흔하게 보고된 바 있는 설사<sup>15,16,24-26</sup>는 본 연구에서 발생하지 않았다. 그러나 이전의 보고에서 장기 투여 시 약 2.5 내지 3퍼센트의 환자가 설사로 인하여 엔타카폰을 중지하였다는 것을 고려할 때 우리나라 환자에서도 장기 투여 시 부작용으로 설사가 발생할 가능성은 있다. 두 군 모두 실험실 검사치 및 활력 징후 등은 유의한 변화를 보이지 않았다. 약물을 배정받은 197명의 환자 중 각 군에서 11명씩 22명은 임상 시험을 종료하지 못하고 중도 탈락하였다. 심각한 부작용을 포함한 이상 반응으로 중도 탈락한 경우는 치료군

에서 4명, 위약군에서 6명으로서 위약군에서 더 많았다.

결론적으로 운동동요가 있는 한국인 파킨슨병 환자를 대상으로 엔타카폰의 치료 효과 및 안전성을 평가하였던 바 일부 유효성 평가변수에서 위약 효과가 발생하였으나 전반적으로 엔타카폰은 위약과 비교하여 우수한 치료 효과를 보였고 동등한 수준의 안전성을 보였다. 향후 엔타카폰의 임상적 유용성을 뒷받침하기 위하여 한국인 파킨슨병 환자에서 장기 투여 시 치료효과 및 안전성을 조사할 필요가 있으며, 또한 초기 파킨슨병에서 레보도파/DDCI제제와의 병용 투여가 운동합병증 발생 예방에 기여하는가 등에 대한 지속적인 임상 연구가 이루어져야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Sweet RD, McDowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa. Therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann Intern Med* 1975;83:456-463.
2. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1996;93:14-20.
3. Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:35-49.
4. Kaakkola S, Gordin A, Mannisto PT. General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol-O-methyltransferase. *Gen Pharmacol* 1994;25:813-824.
5. Mannisto PT. Clinical potential of catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors as adjuvants in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 1994;1:172-179.
6. Sawle GV, Burn DJ, Morrish PK, Lammertsma AA, Snow BJ, Luthra S, et al. The effect of entacapone (OR-611) on brain [18F]-6-L-fluorodopa metabolism: implications for levodopa therapy of Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:1292-1297.
7. Ruottinen HM, Rinne JO, Ruotsalainen UH, Bergman JR, Oikonen VJ, Haaparanta MT, et al. Striatal [18F]fluorodopa utilization after COMT inhibition with entacapone studied with PET in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1995;10:91-106.
8. Backstrom R, Honkanen E, Pippuri A, Kairisalo P, Pystynen J, Heinola K, et al. Synthesis of some novel potent and selective catechol O-methyltransferase inhibitors. *J Med Chem* 1989;32:841-846.
9. Ruottinen HM, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:36-40.
10. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, Stone CK, Berggren K, Carter JH, et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 1994;44:913-919.
11. Kaakkola S, Teravainen H, Ahtila S, Rita H, Gordin A. Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients. *Neurology* 1994;44:77-80.



12. Keranen T, Gordin A, Harjola VP, Karlsson M, Korpela K, Pentikainen PJ, et al. The effect of catechol-O-methyl transferase inhibition by entacapone on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 1993;16: 145-156.
13. Ruottinen HM, Rinne UK. Effect of one month's treatment with peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, entacapone, on pharmacokinetics and motor response to levodopa in advanced parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1996;19: 222-233.
14. Merello M, Lees AJ, Webster R, Bovingdon M, Gordin A. Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:186-189.
15. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in Levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-755.
16. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J; Nomecomt Study Group. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonism patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51:1309-1314.
17. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
18. Lang AE, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease. In: Munsat TL. *Quantification of neurologic deficit*. 1st ed. Boston: Butterworths. 1989;285-309.
19. Yeh KC, August TF, Bush DF, Lasseter KC, Musson DG, Schwartz S, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology* 1989;39 Suppl 2: 25-38.
20. Crevoisier C, Hoevels B, Zurcher G, Da Prada M. Bioavailability of L-dopa after Madopar HBS administration in healthy volunteers. *Eur Neurol* 1987;27 Suppl 1:36-46.
21. Lyytinen J, Kaakkola S, Ahtila S, Tuomainen P, Teravainen H. Simultaneous MAO-B and COMT inhibition in L-Dopa-treated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:497-505.
22. Piccini P, Brooks DJ, Korpela K, Pavese N, Karlsson M, Gordin A. The catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone enhances the pharmacokinetic and clinical response to Sinemet CR in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:589-594.
23. Durif F, Devaux I, Pere JJ, Delumeau JC, Bourdeix I; F-01 Study Group. Efficacy and tolerability of entacapone as adjunctive therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose deterioration in daily medical practice: an open, multicenter study. *Eur Neurol* 2001;45:111-118.
24. Myllyl VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M; FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2001;8:53-60.
25. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal Levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002;105:245-255.
26. Larsen JP, Worm-Petersen J, Siden A, Gordin A, Reinikainen K, Leinonen M, et al. The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10:137-146.
27. Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1071-1079.
28. Fénelon G, Gimenez-Roldan S, Montastruc JL, Bermejo F, Durif F, Bourdeix I, et al. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicenter study. *J Neural Transm* 2003;110:239-251.
29. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:1057-1062.
30. Im JH, Ha JH, Cho IS, Lee MC. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:102-109.